



(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

# Offenlegungsschrift

(10) DE 43 28 329 A 1

(51) Int. Cl. 5:

**C08L 5/00**

C 08 J 9/20

C 08 J 5/04

A 61 K 31/70

A 61 K 37/02

C 07 H 21/04

A 61 F 13/02

A 61 L 15/28

A 61 L 15/44

// C08L 5/04,5/06,

5/12 (C08L 5/00,

1:26)C08J 5/04,C08L

1:10,29:04,67:02,

A61L 15/44

DE 43 28 329 A 1

(21) Aktenzeichen: P 43 28 329.2

(22) Anmeldetag: 18. 8. 93

(23) Offenlegungstag: 3. 3. 94

(30) Innere Priorität: (32) (33) (31)

26.08.92 DE 42 28 428.7

(71) Anmelder:

Dr. Otto Suwelack Nachf. GmbH & Co, 48727  
Billerbeck, DE

(74) Vertreter:

Stolberg-Wernigerode, Graf zu, U., Dipl.-Chem.  
Dr.rer.nat.; Suchantke, J., Dipl.-Ing.; Huber, A.,  
Dipl.-Ing.; von Kameke, A., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;  
Voecker, I., Dipl.-Biol.; Franck, P., Dipl.-Chem.ETH  
Dr.sc.techn.; Both, G., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.; van  
Heesch, H., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Gross, U.,  
Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Stürken, J., Dipl.-Biol.,  
Pat.-Anwälte, 22607 Hamburg

(72) Erfinder:

Suwelack, Wolfgang, 48727 Billerbeck, DE;  
Eckmayer, Zdenek, 69469 Weinheim, DE;  
Tewes-Schwarzer, Petra, 48163 Münster, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

(54) Gefriergetrocknete Biomatrix

(57) Die Erfindung betrifft gefriergetrocknete Biomatrices auf der Basis natürlicher und modifizierter Polysaccharide sowie deren Verwendung zur topischen und transdermalen Applikation von pharmazeutisch und kosmetisch aktiven Wirkstoffen.

DE 43 28 329 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 01.94 308 069/749

9/52

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft gefriergetrocknete Biomaterialies mit hautbefreudender Wirkung, die im wesentlichen aus Polysacchariden bestehen und die gleichzeitig als Trägermaterialien für pharmazeutische und kosmetische Wirkstoffe geeignet sind.

Im Stand der Technik sind gefriergetrocknete Biomaterialies insbesondere als Kollagenschwämme bekannt.

Beispielsweise sind Kollagenschwämme des unvernetzten Typs, die durch Gefriertrocknen aus löslichem Kollagen oder durch Auswaschen des Wassers mittels organischer, mit Wasser mischbarer Lösungsmittel aus einer aufgeschäumten Kollagenmasse hergestellt werden, in US 2 610 625 und 3 157 524 sowie DE 26 25 289 beschrieben worden. Die auf diese Weise erhaltenen, leicht formbaren Produkte mit einer schwammähnlichen Struktur quellen und zerfallen nach dem Anfeuchten sofort. Sie besitzen im feuchten Zustand keinerlei Festigkeit.

Wasserfeste Schwämme auf Kollagenbasis hergestellt durch Zusatz von Vernetzungsmitteln sind beispielsweise in den DE 27 34 503, 29 43 520 und 32 03 957 beschrieben. Die nach dem Verfahren der DE-PS 32 03 957 hergestellten Kollagenschwämme sind auch in wäßrigem Medium stabil, sie enthalten jedoch Reste der verwendeten Vernetzungsmittel. Diese Vernetzungsmittel können bei empfindlicher Haut nicht nur Reizwirkungen ausüben, sondern, da es sich um niedermolekulare Substanzen handelt, die Haut sogar penetrieren und im Körper unerwünschte Reaktionen hervorrufen.

Nach einem in der DE-OS 40 28 622 beschriebenen Verfahren lassen sich ohne Einsatz chemischer Zusatzstoffe vernetzte, in wäßrigem Medium stabile Kollagenschwämme herstellen; bei diesen handelt es sich also um reine Naturprodukte. Hierzu werden zunächst tierische Rohstoffe, wie zum Beispiel Kinder- oder Schweinhäute oder Rinderachillessehnen einer üblichen Vorbehandlung durch Weichen, Äschern, Entfleischen und Abspalten der Narbenschicht des entweder durch Eingesalzen oder durch Kühlung konservierten Ausgangsmaterials unterworfen. Die anschließende Behandlung mit Alkalien und unmittelbar darauf mit Säure führt zu einer Reinigung des Rohstoffes von allen nicht-kollagenen Begleitstoffen.

Bei einigen Verbrauchergruppen ist jedoch in zunehmendem Maße die Tendenz erkennbar, aus beispielsweise religiösen oder ethischen Gründen auf Stoffe tierischer Herkunft ganz zu verzichten. Darüber hinaus besteht bei Verwendung tierischer Rohmaterialien die Gefahr, daß die daraus hergestellten Produkte mit immunogenen oder pathogenen Stoffen belastet sind.

Die Verwendung von Stoffen pflanzlichen Ursprungs in der Pharmazie oder für Kosmetika ist aus dem Stand der Technik bekannt. Im Bereich der Pharmazie werden beispielsweise Calciumalginat für die Wundversorgung (z. B. Sorbalgon®/Hartmann) verwendet. Außerdem ist die Verwendung pflanzlicher Biopolymere zur kosmetischen Hautbehandlung seit langem bekannt (The Chemistry and Technology of Pectin, Reginald H. Walter, Chapter 12, Seiten 251–264, und Investigating the Nutritional, Medicinal and Cosmetic Values of Seaweeds and their Extracts, Koyama, Hayatsu, Yamoto, Ph. D. Morsy, Erde International, Seiten 85–106). Die bekannten, marktgängigen Produkten auf Basis der oben genannten pflanzlichen Biopolymere sind jedoch bislang wenig anwenderfreudlich. Üblicherweise ver-

wendete Gemische von Biopolymeren erlauben keine vernünftige Handhabung, da sie zur Staubbildung neigen, schwer löslich sind und somit inhomogene Gemische bilden.

Aufgabe der Erfindung ist es demgemäß, auf der Basis vorzugsweise nicht-tierischer Substanzen und in besonders bevorzugter Weise unter ausschließlicher Verwendung nicht-tierischer Substanzen eine Biomatrix herzustellen, die analog dem galenischen System Kollagenschwamm in der Lage ist, eine durch Abwesenheit von Konservierungsstoffen, Vernetzungsmitteln und Parfums irritationsfreie Hautbefreudung durchzuführen. Außerdem sollen diese Biomaterialies auch für die transdermale Applikation von pharmazeutischen und kosmetischen Wirkstoffen geeignet sein.

Erfindungsgemäß dient zur Lösung der Aufgabe eine Biomatrix, die durch Gefriertrocknung einer wäßrigen Polysaccharidlösung hergestellt wird. Die erfindungsgemäße Biomatrix kann 10 bis 80 Gew.-% natürliche Polysaccharide und 20 bis 90 Gew.-% modifizierte Polysaccharide enthalten. Vorzugsweise besteht die Biomatrix aus 25–70 Gew.% modifizierten Polysacchariden sowie 5 bis 15 Gew.%, vorzugsweise 10 Gew.%, Wasser. Gegebenenfalls können die nachfolgend erläuterten Bestandteile in der erfindungsgemäßen Biomatrix enthalten sein.

Im Gegensatz zu anderen Trocknungsverfahren wie z. B. Sprühtröcknung, Lufttröcknung liefert das Verfahren der Gefriertrocknung schwammähnliche, schnell rehydratisierbare Biomaterialies mit Convenience-Charakter (Instanteffekt), d. h. es bildet sich bei Feuchtigkeitszufuhr spontan ein Gel aus.

Die natürlichen Polysaccharide werden vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus Pektinen, Alginaten, Carrageen, Agar-Agar und Johannesbrotkernmehl ausgewählt.

Als modifizierte Polysaccharide kommen beispielsweise Cellulosederivate, beispielsweise Celluloseether in Betracht. Bevorzugt sind filmbildende Bindemittel, wie beispielsweise Carboxymethylcellulose oder deren Derivate. Carboxymethylcellulose kann mit anderen Celluloseethern, Polyestern oder Polyvinylalkohol in vorteilhafter Weise kombiniert werden.

Die erfindungsgemäße gefriergetrocknete Biomatrix, die eine feinporige, schwammartige Struktur aufweist, wird in besonders bevorzugter Weise aus Stoffen pflanzlichen Ursprungs hergestellt.

Die erfindungsgemäß verwendeten Polysaccharide können in vorteilhafter Weise mit Proteinen pflanzlichen Ursprungs kombiniert werden. Weiterhin können jedoch auch zusätzlich Polysaccharide aus der Gruppe der Glykosaminoglykane wie Hyaluronsäure, deren Derivate oder Chondroitinsulfat verwendet werden.

Da beim Gefriertrocknen von Polysaccharidgemischen im Gegensatz zu Kollagendiffusionen kein isoelektrischer Punkt zu beachten ist, kann beispielsweise Hyaluronsäure in größeren Anteilen problemlos eingebracht werden.

Die erfindungsgemäße gefriergetrocknete Biomatrix besteht im wesentlichen aus der Stoffklasse der Polysaccharide, d. h.

1. aus natürlichen Polysacchariden und
2. aus modifizierten Polysacchariden.

In diese Matrix können ferner

3. Spinnfasern zur Verbesserung der Trockenstabi-

lität und/oder

4. kosmetische und/oder pharmazeutische Wirkstoffe eingearbeitet werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden zur Herstellung der gefriergetrockneten Biomatrix Lösungen oder Suspensionen eingesetzt, die 0,25 bis 2,5 Gew.-%, vorzugsweise 0,9 bis 1,9 Gew.-%, natürliche Polysaccharide und 0,5 bis 2,5 Gew.-%, vorzugsweise 0,9 bis 1,6 Gew.-%, modifizierte Polysaccharide enthalten, wobei die Differenz zu 100 Gew.-% durch demineralisiertes Wasser ausgeglichen wird. Zusätzlich können 0,05 bis 0,75 Gew.-%, vorzugsweise 0,12 bis 0,23 Gew.-%, Spinnfasern und/oder 0,0025 bis 0,5 Gew.-%, vorzugsweise 0,12 bis 0,17 Gew.-%, kosmetische und/oder pharmazeutische Wirkstoffe in diesen Mischungen abhängig von dem vorgesehenen Verwendungszweck verwendet werden.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform werden der Dispersion zur Herstellung der erfindungsgemäßen Biomatrix zusätzlich micellenbildende Stoffe, wie z. B. Isoparaffine, beigemischt, die in einem Gesamtanteil von 0,1 bis 1,5 Gew.-% und vorzugsweise 0,17 bis 0,81 Gew.-% vorliegen.

Die erfindungsgemäß verwendeten Polysaccharide, vorzugsweise pflanzlichen Ursprungs, zeichnen sich funktionell durch schutzkolloidale Eigenschaften aus. Als modifizierte Polysaccharide kommen alle filmbildenden Bindemittel in Betracht, die einerseits eine besondere Affinität zu den natürlichen Polysacchariden und andererseits zu den gegebenenfalls eingesetzten Spinnfasern haben. Die Verwendung von Carboxymethylcellulose bietet den Vorteil, daß es sich um ein reversibel wasserlösliches Produkt handelt, welches nicht toxisch und international als kosmetischer Grund- und Hilfsstoff (Binde- und Verdickungsmittel, Schutzkolloid) zugelassen ist. Carboxymethylcellulose gestattet zudem die Kombination mit anderen Celluloseethern in vorteilhafter Weise, so daß unterschiedlichste Qualitäten gefriergetrockneter Biomatrices hergestellt werden können.

Als Spinnfasern kommen Celluloseester-, Polyester-, Polyamid-, Polyvinylalkohol-, Woll-, Baumwoll-, Seiden- und Viskosefasern in Betracht, wobei Viskosefasern besonders bevorzugt sind. Vorteilhafterweise besitzen die Spinnfasern eine Länge von 3 bis 30 mm und einen Titer von 1 bis 6 dtex ( $1 \text{ dtex} = 7.85 \cdot 10^{-3} \text{ pd}^2; \rho = \text{Dichte in g/cm}^3, d = \text{Durchmesser in } \mu\text{m}$ ). In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung sind in der gefriergetrockneten Biomatrix 3 bis 30 Gew.-%, in besonders bevorzugter Weise 3 bis 15 Gew.-%, Spinnfasern enthalten.

Die bevorzugte Verwendung von Viskosefasern beruht auf der Tatsache, daß es sich um die hydrophilsten der üblicherweise verfügbaren Fasern handelt, die deshalb für die Herstellung von löslichen Produkten am besten geeignet sind. Viskosefasern sind, ebenso wie die weiteren bevorzugten Komponenten der erfindungsgemäßen Biomatrix, nicht-toxische, modifizierte Polysaccharide. Aus diesem Grund besitzen sie sehr hohe Affinität zu den übrigen Bestandteilen, was zur Folge hat, daß bereits eine kleine Menge dieser Spinnfasern zur Stabilisierung der Matrix beiträgt. Die bevorzugt verwendete Viskose ist sowohl für kosmetische als auch für medizinische Zwecke bzw. Anwendungen zugelassen.

Die erfindungsgemäßen Matrixformen besitzen selbst hautbefeuchtende Wirkung und eignen sich daher besonders für den Einsatz in der pflegenden Kosmetik.

Sie können gleichzeitig als Trägermaterial für Hautaktivstoffe Verwendung finden, deren Permeation in das Stratum corneum erst durch die hautbefeuchtende Wirkung der Polysaccharide ermöglicht bzw. in wünschenswerter Form gefördert wird. Die gefriergetrockneten Biomatrices der Erfindung können in besonders vorteilhafter Weise zur transdermalen Applikation von kosmetischen aber auch pharmazeutischen Wirkstoffen verwendet werden.

10 Als kosmetisch aktive Substanzen kommt eine Vielzahl von Produkten in Betracht, wie z. B. Vitamine, Proteine, wasserlösliche Pflanzenextrakte, Liposomen und andere.

Die erfindungsgemäßen Biomatrices eignen sich in 15 vorteilhafter Weise als spezielle Pflegemittel für die Gesichts- und Körperhaut, wobei die Verwendung als Gesichtsmaske besonders bevorzugt wird.

Im Gegensatz zu im Stand der Technik bekannten Kollagenschwämmen kann die erfindungsgemäße gefriergetrocknete Biomatrix bei Zufuhr wäßriger Lösungen spontan zu einem Gel kollabieren, aber analog zum galenischen System des wirkstoffbeladenen Kollagenschwämms auch durch Osmosediffusion die zusätzlich vorhandenen Wirkstoffe gezielt auf den betreffenden 25 Hautarealen freisetzen.

Die erfindungsgemäßen gefriergetrockneten Biomatrices können zur topischen oder transdermalen Applikation von Wirkstoffen verwendet werden, in bevorzugten Ausführungsformen dienen die Biomatrices als 30 Wundauflage (z. B. zur Blutstillung) oder in besonders bevorzugter Form als Drug Delivery System.

Ein schneller percutaner Transport von Hautaktivstoffen, der proportional zum Durchfeuchtungsgrad des Stratum corneum gefördert wird, kann durch die Verwendung der gefriergetrockneten Biomatrices, deren Hauptbestandteile selbst hautbefeuchtende Wirkung besitzen, gefördert werden. Dabei diffundieren kleinere Moleküle, die der Biomatrix oder der wäßrigen Lösung zugesetzt werden, aus dem konzentrierteren Bereich der mit Wasser übersättigten Biomatrix in den schwächer konzentrierten Bereich der Epidermis. Zu den relativ leicht penetrationsfähigen Molekülen zählen Substanzen wie kurzkettige Peptide, ATP, Harnstoff und Elektrolyte.

45 Die oben beschriebenen idealen percutanen Transportbedingungen gelten andererseits auch für diejenigen niedermolekularen Substanzen, deren Penetration durch die Hornhautbarriere unerwünscht und überaus bedenklich ist, weil sie Hautirritationen auslösen können. Zu den unerwünschten Substanzen mit nachgewiesinem Irritationspotential zählen z. B. bekannte Kosmetikkonservierungs- und Parfümierungsmittel sowie 50 oberflächenaktive Substanzen, wie sie üblicherweise in marktgängigen Emulsionsprodukten Verwendung finden. Die erfindungsgemäßen gefriergetrockneten Biomatrices zeichnen sich dadurch aus, daß weitgehend und vorzugsweise vollständig auf die Verwendung der oben genannten Stoffe verzichtet werden kann.

55 Im Gegensatz zu den herkömmlichen Xerogelen, bei denen sich nach Wasserentzug die räumliche Anordnung des Netzes (Matrix) so verändert, daß die Abstände zwischen den Strukturelementen nur die Größenordnung von Atomabständen besitzen, bilden die erfindungsgemäßen Biomatrix-(Instant-)Gele Hohlräume aus, in die die Lösungsmittelflüssigkeit schnell und ungehindert eindringen und den spontanen Zerfall des Netzwerkes der Biomatrix in situ herbeiführen kann (Instant-gelbildung). Das Verfahren der Gefrieretrocknung führt

ähnlich wie bei der Entfernung von Wasser durch Sublimation aus Nahrungsmittelrohstoffen, wie zum Beispiel Kaffee oder Tee, zu Kapillarstrukturen, die sich sehr schnell rehydratisieren lassen und den gewünschten Instanteffekt ermöglichen.

Bei der Verwendung von Substanzen mit vielen polaren Gruppen (Cellulose/Proteine) neigt das wässrige Lösungsmittel zu starken Brückenbindungen zwischen diesen Gruppen, wodurch das Löslichkeits- und Diffusionsverhalten beeinflußt wird. Bei Zufügen von genügend Wasser (über die Ausbildung von Brückenbindungen hinaus) wird die Polymermatrix zum Quellen gebracht, und es wird damit sichergestellt, daß eine große Mobilität der Wasserratome und der darin enthaltenen Wirkstoffe erzielt wird (V.N.R. Pillai, M. Mutter, Naturwissenschaften 1981, 68, 558–566). Dieser bei den erfundungsgemäßen gefriergetrockneten Biomatrices beobachtete Effekt ist im Hinblick auf die kosmetische Anwendung und das Desorptions- und Penetrationsverhalten der kosmetischen Wirkstoffe von größter Bedeutung.

Die erfundungsgemäßen gefriergetrockneten Biomatrices ermöglichen ferner die Ausbildung von feuchtigkeitsstabilen Matrixformen, wenn das als Lösungsmittel zugeführte Wasser  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen in einer Menge enthält, die ausreicht, um  $\text{Na}^+$ -Ionen beispielsweise aus Algin-säuresalzen ganz oder teilweise auszutauschen.

Das spontan gebildete Calcium-Alginat-Gerüst stabilisiert die Biomatrix in einem solchen Maße, daß jeweils nur ein vorbestimmter Teil der Polymere in den Gelzustand übergehen kann.

Der stabilisierende Einfluß von Calcium-Ionen kann darüber hinaus und daneben in besonders vorteilhafter Weise zur Verwendung der erfundungsgemäßen Biomatrices als Gesichtsmaske ausgenutzt werden. In diesem Fall läßt man die gefriergetrockneten Biomatrices auf der Haut zunächst durch Feuchtigkeitszufuhr zu einem Gel kollabieren. Dieses Gel kann anschließend durch Zufuhr von Calcium-Ionen, beispielsweise durch Aufsprühen einer Calciumlactat-Lösung, in eine flexible und abziehbare Gel-Haut überführt werden, um so auf einfache Weise das Abnehmen bzw. Entfernen des Gels von der Haut zu ermöglichen.

Durch die Zugabe von hydrophilem Fasermaterial (zum Beispiel Viskosefasern) wird eine weitere Stabilisierung der Matrix ermöglicht. Hierdurch wird die Handhabbarkeit der Matrix zum Beispiel bei der Hautpflege (topisches Anmodellieren, Sitzkorrekturen usw.) erleichtert, da die Trockenstabilität stark verbessert wird.

Die gefriergetrockneten Biomatrices der vorliegenden Erfindung, die keine Spinnfasern enthalten, zeichnen sich dadurch aus, daß das bei der kosmetischen Anwendung gebildete Gel bis zum völligen Verschwinden in die Haut einmassiert werden kann, während bei Strukturfasern enthaltenden Biomatrices stets unlösliche Faserreste auf der Haut verbleiben, die nach der kosmetischen Behandlung entfernt werden müssen.

In jedem Fall kann durch die wahlweise Verwendung von Spinnfasern oder durch Stabilisieren mit  $\text{Ca}$ -Ionen die Konsistenz der gefriergetrockneten Biomatrix gezielt eingestellt werden und ermöglicht so eine Anpassung des Produktes an das jeweils gewünschte Anwendungsgebiet, wobei die erforderliche einfache und zweckmäßige Handhabung gewährleistet ist.

In einer weiteren, bevorzugten Ausführungsform der erfundungsgemäßen gefriergetrockneten Biomatrix, werden der Biomatrix Stoffe beigemischt, die zur Micellenbildung befähigt sind. Diese Substanzen liegen in der

gefriergetrockneten Biomatrix in einem Anteil von 4 bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 20 Gew.-%, vor. Bei diesen instantisierfähigen Biomatrices pflanzlicher Herkunft werden als micellenbildende Stoffe beispielsweise Isoparaffine verwendet, die durch Micellbildung ein zusammenhängendes Gerüst aufbauen können, das die Herstellung von stabilen Gelen erlaubt.

Vorzugsweise enthalten die erfundungsgemäßen Biomatrices keine Parfums, Farb- und Konservierungsstoffe.

Die gefriergetrocknete Biomatrix der vorliegenden Erfindung ist u. a. dadurch charakterisiert, daß sich kosmetische und/oder pharmazeutische Wirkstoffe, vorzugsweise in einem Anteil von 0,1 bis 20 Gew.-%, in besonders bevorzugter Weise 3 bis 10 Gew.-%, leicht eingearbeitet werden können. Es ist von Vorteil, die Wirkstoffe in verkapelter Form einzusetzen, wie z. B. in liposomalen oder liposomenähnlichen Vesikeln.

Die erfundungsgemäßen gefriergetrockneten Biomatrices zeichnen sich unter anderem durch folgende Vorteile gegenüber im Stand der Technik bekannten Biopolymerschwämmen aus:

Zur Herstellung werden nur gut dokumentierte Naturstoffe und Biomaterialien verwendet. Der Einsatz hautreizender Stoffe (wie z. B. Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfum, Emulgatoren) kann vollständig vermieden werden.

Durch die stark reduzierte Zahl der verwendeten Stoffe zur Herstellung der erfundungsgemäßen Biomatrices sowie das Fehlen einer Kinetik innerhalb der Biomatrix durch den Wasserentzug (Gefriertrocknung) wird die Wechselwirkung der verwendeten Stoffe untereinander vermieden.

Durch die definierte Zusammensetzung der erfundungsgemäßen gefriergetrockneten Biomatrices wird der chemische, physikalische oder biologische Nachweis der verwendeten Substanzen erleichtert, was der ständigen Qualitätskontrolle der daraus hergestellten Produkte unmittelbar zugute kommt.

Die gefriergetrockneten Biomatrices sind ferner in besonderer Weise für die Herstellung galenischer Systeme geeignet, die eine weit besser kontrollierbare und gezieltere Wirkstoffabgabe auf der Haut bewirken können, als es für die im Stand der Technik bekannten Galenik-Systeme gilt. So läßt sich mit den erfundungsgemäßen Biomatrices eine Erhöhung der Dosierungsgenauigkeit bei Wirkstoffen mit engen Toleranzgrenzen und hohem Wirkpotential, wie zum Beispiel Vitamin A-Derivaten und Vorprodukten, erreichen. Die Wirkpotentiale herkömmlicher Wirkstoffe werden durch ungehindernte Transportwege in die Haut durch Fehlen von Interaktionen, durch kürzere Transportwege infolge des Verzichts auf Barrierestoffe (z. B. Fettsubstanzen) und eine höhere Dosierbarkeit, d. h. größere Wirkstoffkonzentration, erreicht.

Die erfundungsgemäßen gefriergetrockneten Biomatrices gestatten somit auch einen ökonomischen Wirkstoffverbrauch.

Die erfundungsgemäßen gefriergetrockneten Biomatrices werden hergestellt, indem man zunächst die natürlichen und modifizierten Polysaccharide sowie gegebenenfalls die gewünschten kosmetisch oder pharmazeutisch aktiven Substanzen, in einem wässrigen Medium gleichmäßig miteinander vermischt und die Mischung anschließend kühl. Während des Kühlens bildet sich ein Gel.

Anschließend werden diesem Gel gegebenenfalls die Spinnfasern schonend eingerührt und gleichmäßig ver-

teilt. Nach Einröhren und erneutem Kühlen, beispielsweise auf 1°C, wird die Masse in Formen gegossen. In diesen Formen bildet sich die ursprüngliche Gelstruktur zurück, und durch die anschließende Gefriertrocknung entsteht ein Material, das strukturell einem Kollagenschwamm ähnlich ist.

Das Einfrieren ist als erste Phase der Ausbildung der späteren Biomatrix ein wesentlicher Verfahrensschritt, wobei beschleunigtes Einfrieren bei niedrigen Temperaturen erfahrungsgemäß bevorzugt wird. Durch die anschließende Gefriertrocknung des tiefgefrorenen Gels im Hochvakuum wird das Lösungsmittel ausgefroren und verdampft (Sublimation). Ein wesentliches Kennzeichen der Gefriertrocknung ist die Porenbildung ohne Volumenveränderung. Hierauf beruht der Effekt der schnellen Rehydatisierung, bekannt als Instanteffekt.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung stellt man zunächst eine Trockenmischung aus natürlichen und modifizierten Polysacchariden her, die man in Wasser einführt. Nach Abkühlung der Mischung auf 10°C kann in diese Vormischung ein Gemisch aus Spinnfasern, kosmetischen und/oder pharmazeutischen Wirkstoffen und/oder micellenbildenden Stoffen dispergiert werden. Die erhaltene Mischung wird bei -10 bis -40°C, vorzugsweise -20°C, über einen Zeitraum von 0,5 bis 4 Stunden, vorzugsweise 1 bis 3 Stunden, in Form von Platten eingefroren. Platten mit Schichtdicken von 0,5 bis 3,5 cm, vorzugsweise 1,5 bis 2,0 cm, sind dabei bevorzugt. Die Porengröße wird beim Einfrieren im wesentlichen über die Einfriergeschwindigkeit gesteuert. Gegebenenfalls können die Platten bei -10 bis -25°C zwischengelagert werden bevor sie bei einer Heiztemperatur im Bereich zwischen 80 und 120°C und einem Vakuum von etwa 0,5 bis 3,0 mbar gefriergetrocknet werden. Vorzugsweise führt man den Gefriertrocknungsprozeß über einen Zeitraum von etwa 15 bis 35 Stunden durch. Danach können die Platten gespalten und zugerichtet werden.

Nach dem Gefriertrocknungsprozeß liegt der Wassergehalt der nach dem oben dargestellten Verfahren erhaltenen gefriergetrockneten Biomatrices vorzugsweise im Bereich von 5 bis 15%, wobei 10% besonders bevorzugt sind. Die Trockenstoffkonzentration des zur Herstellung der erfahrungsgemäßen Biomatrices eingesetzten Ausgangsmaterials, d. h. der Mischung der Bestandteile in demineralisiertem Wasser, beträgt etwa 1 bis 5%.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand von Beispielen näher erläutert:

#### Beispiel 1

Folgende Stoffe werden zur Herstellung einer gefriergetrockneten Biomatrix verwendet:

Carboxymethylcellulose 13,5 g

Natriumalginat 13,5 g

Viskosefaser 1,5 g

Aloe Vera-Extrakt 1,5 g

Wasser (demineralisiert) 970,0 g.

Zunächst wird eine Trockenmischung aus Carboxymethylcellulose und Natriumalginat hergestellt, welche unter ständigem Rühren im Wasser dispergiert wird. Die Mischung (Vormischung I) wird auf 10°C heruntergekühlt. Ein Gemisch der Viskosefasern und des Aloe Vera-Extrakts wird in die Vormischung I gleichmäßig dispergiert. Die Mischung füllt man anschließend in Aluminiumformen (Füllhöhe ca. 2 cm) und friert sie anschließend im Solebad bei -20°C etwa 90 Minuten

lang ein. Die gefrorenen Platten werden aus der Form genommen und im Kühlraum bei einer Temperatur von -20°C 24 Stunden lang gelagert. Die 2 cm dicken Platten unterwirft man im Anschluß einer Gefriertrocknung bei 1,5 mbar, bei der zunächst für 12 Stunden auf 120°C geheizt wird. Danach wird die Gefriertrocknung für jeweils 9 Stunden bei 100°C und 80°C fortgesetzt. Die trockenen Platten werden nachfolgend auf eine Dicke von 1 mm gespalten und der üblichen Testung unterzogen.

#### Beispiel 2

Zur Herstellung einer micellenbildende Substanzen enthaltenden gefriergetrockneten Biomatrix werden: 10,5 g Carboxymethylcellulose, 10,5 g Natriumalginat, 2,0 g Viskosefasern, 2,0 g Paraffinum liquidum, 3,0 g Squalan, 2,0 g Polyproxy-(15)-stearylether und 970 g demineralisiertes Wasser analog der in Beispiel 1 beschriebenen Vorschrift verarbeitet.

#### Beispiel 3

Zur Herstellung einer gefriergetrockneten Biomatrix ohne Spinnfasern werden analog der in Beispiel 1 beschriebenen Vorgehensweise 16,5 g Natriumalginat, 13,5 g Carboxymethylcellulose und 970,0 g demineralisiertes Wasser verwendet.

#### Patentansprüche

1. Gefriergetrocknete Biomatrix, dadurch gekennzeichnet, daß sie 10 bis 80 Gew.-% natürliche Polysaccharide und 20 bis 90 Gew.-% modifizierte Polysaccharide enthält.
2. Gefriergetrocknete Biomatrix nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie 25 bis 70 Gew.-% natürliche Polysaccharide und 25 bis 70 Gew.-% modifizierte Polysaccharide sowie 5 bis 15 Gew.-% Wasser enthält.
3. Gefriergetrocknete Biomatrix nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die natürlichen Polysaccharide aus der Gruppe bestehend aus Pektinen, Alginaten, Carrageenan, Agar-Agar und Johanniskernmehl ausgewählt sind.
4. Gefriergetrocknete Biomatrix nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie als modifizierte Polysaccharide filmbildende Bindemittel enthält.
5. Gefriergetrocknete Biomatrix nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie als modifizierte Polysaccharide Celluloseetherderivate enthält.
6. Gefriergetrocknete Biomatrix nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich Celluloseester, Polyester oder Polyvinylalkohole als Spinnfasern enthält.
7. Gefriergetrocknete Biomatrix nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie 3 bis 30 Gew.-% Spinnfasern enthält.
8. Gefriergetrocknete Biomatrix nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie 3 bis 15 Gew.-% Spinnfasern enthält.
9. Gefriergetrocknete Biomatrix nach einem der

Ansprüche 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Spinnfasern aus der Gruppe bestehend aus Celluloseestern, Polyester, Polyamid, Polyvinylalkohol, Wolle, Baumwolle, Seide und Viskosefasern ausgewählt sind.

5

10. Gefriergetrocknete Biomatrix nach einem der Ansprüche 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Spinnfasern eine Länge von 3 bis 30 mm und einen Titer von 1 bis 6 dtex aufweisen.

11. Gefriergetrocknete Biomatrix nach den Ansprüchen 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich Proteine pflanzlichen Ursprungs enthält.

12. Gefriergetrocknete Biomatrix nach den Ansprüchen 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich Glucosaminoglycane enthält.

15

13. Gefriergetrocknete Biomatrix nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Glucosaminoglycane aus der Gruppe bestehend aus Hyaluronsäure, deren Derivaten oder Chondroitinsulfat ausgewählt ist.

20

14. Gefriergetrocknete Biomatrix nach den Ansprüchen 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß sie Stoffe enthält, die zur Micellenbildung befähigt sind.

15. Gefriergetrocknete Biomatrix nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die micellenbildenden Stoffe Isoparaffine sind.

16. Gefriergetrocknete Biomatrix nach den Ansprüchen 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß sie kosmetische und/oder pharmazeutische Wirkstoffe enthält.

17. Gefriergetrocknete Biomatrix nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß sie die Wirkstoffe in einer Menge von 0,1 bis 20 Gew.-% enthält.

18. Gefriergetrocknete Biomatrix nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, daß sie die Wirkstoffe in einer Menge von 3 bis 10 Gew.-% enthält.

19. Gefriergetrocknete Biomatrix nach einem der Ansprüche 15 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe in verkapselfter Form vorliegen.

20. Gefriergetrocknete Biomatrix nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe in liposomalen oder liposomenähnlichen Vesikeln verkapself sind.

45

21. Gefriergetrocknete Biomatrix nach einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Biomatrix durch Calcium-Ionen feuchtigkeitsstabilisiert ist.

22. Verwendung einer gefriergetrockneten Biomatrix nach den Ansprüchen 1 bis 21 zur topischen und/oder transdermalen Applikation von Wirkstoffen.

23. Verwendung einer gefriergetrockneten Biomatrix nach Anspruch 22 als Wundauflage.

55